

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

05.2.2004

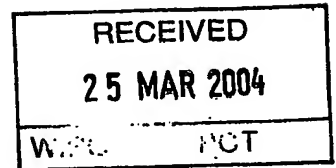
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 2月13日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-035710  
[ST. 10/C]: [JP2003-035710]

出 願 人  
Applicant(s): 独立行政法人物質・材料研究機構  
フルウチ化学株式会社

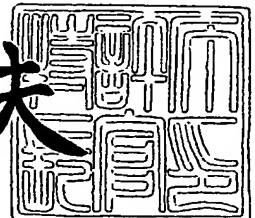


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 02-MS-215

【提出日】 平成15年 2月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61L 24/00  
A61L 33/00

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1 - 2 - 1 独立行政法人物質・材料  
研究機構内

    【氏名】 田口 哲志

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1 - 2 - 1 独立行政法人物質・材料  
研究機構内

    【氏名】 小林 尚俊

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1 - 2 - 1 独立行政法人物質・材料  
研究機構内

    【氏名】 田中 順三

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都大田区大森北 2 丁目 7 番 1 2 号 フルウチ化学株  
式会社内

    【氏名】 斉藤 浩史

【特許出願人】

    【識別番号】 301023238

    【氏名又は名称】 独立行政法人物質・材料研究機構

    【代表者】 理事長 岸 輝雄

## 【特許出願人】

【識別番号】 593183366

【氏名又は名称】 フルウチ化学株式会社

【代表者】 古内 明夫

## 【代理人】

【識別番号】 100108671

【弁理士】

【氏名又は名称】 西 義之

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 048541

【納付金額】 6,300円

【その他】 国等以外のすべての者の持ち分の割合 0 3 0 / 1 0 0

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 持分証明書 1

【提出物件の特記事項】 追って補充する。

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体内分解吸収性粘着性医用材料

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生分解性高分子の有機溶媒溶液若しくは水溶液又は水-有機溶媒混合溶液を接着成分とし、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸のカルボキシル基を電子吸引性基によって少なくとも 1 つ以上修飾した低分子誘導体を硬化成分とすることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

【請求項 2】 請求項 1 記載の電子吸引性基が、スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル又はこれらの誘導体の 1 種又は 2 種以上の組み合わせであることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

【請求項 3】 請求項 1 記載の生分解性高分子が、コラーゲン、アテロコラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、ゼラチン、ケラチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、グリコサミノグリカン、キチン、キトサン、ポリアミノ酸、ポリアルコール、又はこれらの誘導体の 1 種又は 2 種以上の組み合わせであることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

【請求項 4】 請求項 1 記載の有機溶媒が、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、乳酸、乳酸オリゴマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールの 1 種又は 2 種以上の組み合わせであることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料。

【請求項 5】 請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載された二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料からなることを特徴とする軟組織と軟組織、軟組織と硬組織、又は硬組織と硬組織を接着する生体用組織接着剤。

【請求項 6】 請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載された二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料からなることを特徴とする止血材、血管塞栓材、シーラント、又は動脈瘤の封止剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

**【発明の属する技術分野】**

本発明は、生分解性高分子を接着成分とし、生体低分子誘導体を硬化成分とする、生体用組織接着剤等の新規な二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

外科手術などにおいて、皮膚、臓器、血管などの創部の閉鎖・接合は、最も基本的な手技のひとつであり、現在では、糸による縫合が一般的になっている。しかし、創部の閉鎖・接合をする際、縫合糸を用いずに、迅速に、適度な張力に耐え得る生物学的適合性のよい接着剤にて行うことが考えられ、これまで、フィブリン系接着剤、シアノアクリレート系接着剤、ポリウレタン系接着剤などが生体組織用接着剤として臨床的に使用されている。他に、ゼラチン、コラーゲンなどの生分解性高分子を接着成分とする生体組織用接着剤などの医用材料が知られている（例えば、特許文献1～6）。

**【0003】****【特許文献1】**

特開平6-218035号公報

**【特許文献2】**

特開平7-163860号公報

**【特許文献3】**

特開平9-103479号公報

**【特許文献4】**

WO98/54224

**【特許文献5】**

特開2000-290633号公報

**【特許文献6】**

特表2000-503883号（特許第3238711号）公報

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

これまで、強固な組織接着力を持ち、残留した架橋剤又は分解生成物の生体毒性が低い生体用組織接着剤は存在しなかった。また、血管の閉塞、止血、エアリーク、動脈瘤の封止などに対し、従来の止血材、血管塞栓材、シーラント又は動脈瘤の封止剤は、塗布部分から剥離し易く、十分な止血効果・封鎖強度を持ったものが存在しなかった。

#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

このような問題点を解決するため、本発明では、生体分子を用いて合成した低分子誘導体を硬化成分として用いることにより、組織-組織間の接着強度が強く、生体毒性の低い生体内分解吸収性粘着性医用材料を開発した。

#### 【0006】

すなわち、本発明は、生分解性高分子の有機溶媒溶液若しくは水溶液又は水-有機溶媒混合溶液を接着成分とし、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸のカルボキシル基を電子吸引性基によって少なくとも1つ以上修飾した低分子誘導体を硬化成分とすることを特徴とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料である。

#### 【0007】

また、電子吸引性基としては、スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

#### 【0008】

また、接着成分として使用する生分解性高分子は、天然の生分解性高分子としては、コラーゲン、アテロコラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、ゼラチン、ケラチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、グリコサミノグリカン、キチン、キトサン、又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが挙げられ、合成の生分解性高分子としては、ポリアミノ酸、ポリアルコール又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

#### 【0009】

また、生分解性高分子を溶解する溶媒は、蒸留水、緩衝液又は有機溶媒の1種

又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

#### 【0010】

また、有機溶媒は、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、乳酸、乳酸オリゴマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等の生分解性高分子が溶解する溶媒の1種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。

#### 【0011】

##### 【発明の実施の形態】

本発明で使用するクエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸は、例えば、リンゴ酸、オキサリ酢酸、クエン酸、cis-アコニット酸、2-ケトグルタル酸、又はこれらの誘導体である。

#### 【0012】

本発明における生体低分子誘導体は、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸を電子吸引性基、例えば、スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、マレイイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル、又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせと反応させ、活性エステルを導入したものである。

#### 【0013】

すなわち、本発明における生体低分子誘導体は、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸の有機溶媒溶液に縮合剤、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドの存在下で電子吸引性基となる分子、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより得られる。

#### 【0014】

生分解性高分子には、天然の生分解性高分子としてコラーゲン（数10種類のタイプによらない）、アテロコラーゲン（数10種類のタイプによらない）、アルカリ可溶化コラーゲン（数10種類のタイプによらない）、ゼラチン、ケラチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、グリコサミノグリカン、キチン、キトサン（脱アセチル化度、分子量によらない）、又はこれらの誘導体の1

種又は2種以上の組み合わせが挙げられる。タンパク質は、由来する生物によらない。合成の生分解性高分子としては、ポリアミノ酸（アミノ酸の種類、分子量によらない）、ポリアルコール（種類、分子量によらない）、又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせ等の電子吸引性基により修飾された生体低分子と反応しうる官能基を有する高分子が含まれる。

#### 【0015】

グリコサミノグリカンには、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸、又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせが含まれる。これらのグリコサミノグリカンは、分子量、由来する生物によらない。

#### 【0016】

接着成分（生分解性高分子）と硬化成分（生体低分子誘導体）の割合は、有機溶媒あるいは蒸留水、緩衝液等の溶媒中の接着成分0.01～80重量%に対し、硬化成分0.01～1000mMとする。溶媒中の接着成分のより好ましい範囲は、10～60重量%である。また、接着成分に対する硬化成分のより好ましい範囲は10～200mM程度である。好ましくは、0～100℃、より好ましくは4～60℃で反応させる。なお、両者の配合に際しては、均一に反応をさせるため、双方を適宜濃度の溶液として混合するのが好ましい。

#### 【0017】

また、接着成分又は硬化成分溶液を作成するための溶媒としては、蒸留水のほか、生理食塩水、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸、リン酸等の緩衝液が挙げられる。緩衝液を使用することにより、接着剤を付着させた周囲の生体組織を浸透圧、pHの変化により壊死させないようにすることができる。

#### 【0018】

また、有機溶媒として、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、乳酸、乳酸オリゴマー、ポリエチレングリコールの1種又は2種以上の組み合わせを用いることができる。また、適宜比率の蒸留水と有機溶媒の双方の混合溶媒を用いてもよい。

#### 【0019】

以上のような二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料は、生体用組織接着剤として、皮膚と皮膚などの軟組織間の接着、骨と骨などの硬組織間の接着、骨と軟骨などの硬組織と軟組織の接着を目的として用いられる。また、止血剤、血管塞栓材、シーラント、又は動脈瘤の封止剤としても用いられる。なお、本発明の生体内分解吸収性粘着性医用材料は当該用途に適用後は生体内で分解し、一定期間経過すると吸収、消失する特性があり、体内に異物として残存することがない。

## 【0020】

### 【実施例】

以下、本発明について実施例を挙げて詳細に説明する。

#### 細胞毒性試験

細胞毒性試験は、以下の手順で行った。硬化成分とする低分子誘導体の一例として、クエン酸の3つのカルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) により修飾した生体低分子誘導体 (CAD) を合成し、これを用い、L929細胞を用いた細胞毒性試験を行った。図1は、セルカウンティングキット (同仁化学株式会社製) を用いて細胞数をカウントした結果である。何も添加していない場合の細胞数を100%としてある。CADは、クエン酸、HOSuと同様に毒性が極めて低いことを示している。

## 【0021】

#### 実施例1～3

生分解性高分子としてアルカリ可溶化コラーゲン (Alco1) を用い、Alco1の30重量%のDMSO溶液200 $\mu$ Lに硬化成分として市販CADをそれぞれ100mM (実施例1)、50mM (実施例2)、30mM (実施例3) 溶解したCAD溶液50 $\mu$ Lを加え、25℃で数秒攪拌し混合溶液を調製した。

## 【0022】

#### 実施例4

50重量%のアルカリ可溶化コラーゲン (Alco1) のDMSO溶液200 $\mu$ Lに市販CADを100mM溶解したCAD溶液50 $\mu$ Lを加え、25℃で数秒攪拌し混合溶液を調製した。

## 【0023】

次いで、実施例1～4について、市販の豚モモ肉を用いて接着試験を行った。組織接着試験は、以下の手順で行った。調製した上記の各混合溶液を予め用意した豚モモ肉（厚さ2mm、幅2cm、長さ6cm）に $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の面積で塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に50gの錘をのせ、37℃で12時間放置した。接着強度は、引っ張り試験機（英弘精機社製TA-X T2 i）により測定した。測定は25℃、測定スピード5mm/sで行った。結果を表1に示す。

## 【0024】

【表1】

	接着条件	接着強度 (kPa)
実施例1	30重量%A1C o 1 + CAD 100mM	13.1
実施例2	30重量%A1C o 1 + CAD 50mM	6.2
実施例3	30重量%A1C o 1 + CAD 30mM	3.3
実施例4	50重量%A1C o 1 + CAD 100mM	19.9

## 【0025】

表1の実施例1～3の比較により、CAD濃度が高くなるほど接着強度が強くなることが分かる。また、実施例1と4の比較により、一定濃度のCAD濃度では、A1C o 1濃度が高いほど接着強度が高くなることが分かる。

## 【0026】

## 比較例1

生体組織用接着剤として、フィブリン糊（ヘキスト社製、商品名 ベリプラス TP）のA液とB液を混合し、生体組織用接着剤とした。この生体組織用接着剤を予め用意した豚モモ肉（厚さ2mm、幅2cm、長さ6cm）に $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の面積で0.20g塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に50gの錘をのせ、37℃で12時間放置した。

## 【0027】

## 比較例2

生体組織用接着剤として、ゼラチン-レゾルシノール溶液及びホルムアルデヒド-グルタルアルデヒド溶液の2液からなるゼラチン糊（E. H. S. 社（フ

ランス) 製、商品名 G R F グルー) を用いた。ゼラチン-レゾルシノール溶液を予め用意した豚モモ肉 (厚さ 2 mm、幅 2 cm、長さ 6 cm) に  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  の面積で 0.20 g 塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に 50 g の錘をのせ、37℃で12時間放置した。

#### 【0028】

##### 比較例 3

2-オクチルシアノアクリレート (ETHICON社製、商品名 DERAMABOND) を用いた。この生体組織用接着剤を予め用意した豚モモ肉 (厚さ 2 mm、幅 2 cm、長さ 6 cm) に  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  の面積で 0.25 g 塗布し、同等の大きさの肉片をその接着面上に重ね合わせた。さらに、その接着面上に 50 g の錘をのせ、37℃で12時間放置した。

#### 【0029】

比較例 1～3 の生体組織用接着剤について引っ張り試験機 (英弘精機社製 T A-X T 2 i) により接着強度を測定した。測定は 25℃、測定スピード 5 mm/s で行った。比較例 1～3 の結果と実施例 4 の最大接着条件 (A1C o1 濃度: 50 重量%、CAD 濃度: 100 mM) の結果を表 2 に示す。

#### 【0030】

【表 2】

接着剤	接着強度 (kPa)
実施例 4	15.8
比較例 1	0.7
比較例 2	15.2
比較例 3	25.8

#### 【0031】

表 2 より、実施例 4 の CAD を用いた生体組織用接着剤では、比較例 3 には及ばないものの、比較例 1 及び比較例 2 の生体組織用接着剤群よりも、接着強度が高いことが分かる。

#### 【0032】

##### 【発明の効果】

本発明は、毒性の少ない生体内分解吸収性粘着性医用材料を提供するもので、

用途としては、生体用組織接着剤の他に止血材、血管塞栓材、シーラント、動脈瘤の封止剤等、医療現場で直接架橋させて用いる医用材料に用いることができる。この生体内分解吸収性粘着性医用材料は、従来のようにその適用時の毒性に注意を払う必要がなく、その操作も極めて簡単である。

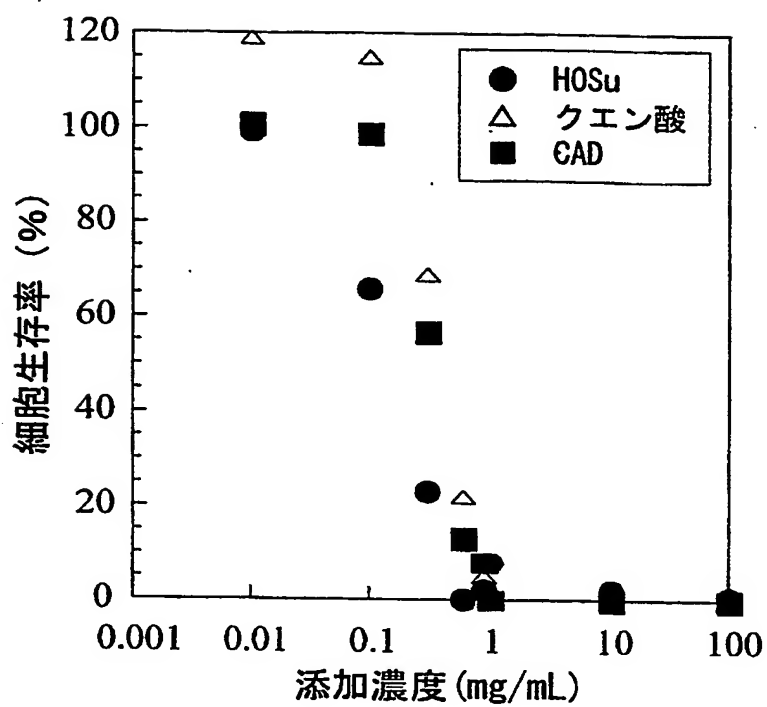
【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、化合物を添加しない場合の細胞数を100%とし、クエン酸誘導体（CAD）の合成に関係する3つの化合物の細胞毒性試験結果を示した図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 接着力が強く生体毒性の低い生体用組織接着剤の開発が望まれていた。また、血管の閉塞、止血、エアーリーク、動脈瘤の封止などに対し、従来の止血材、血管塞栓材、シーラント又は動脈瘤の封止剤は、塗布部分から剥離し易く、十分な止血効果・封鎖強度を持ったものが存在しなかった。

【構成】 生分解性高分子を接着成分とし、クエン酸回路に存在するジ又はトリカルボン酸のカルボキシル基を電子吸引性基（スクシンイミジル、スルホスクシンイミジル、マレイミジル、フタルイミジル、イミダゾールイル、ニトロフェニル、トレジル又はこれらの誘導体の1種又は2種以上の組み合わせ）によって修飾した低分子誘導体を硬化成分とする二成分系の生体内分解吸収性粘着性医用材料を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-035710

出願人履歴情報

識別番号

[301023238]

1. 変更年月日

2001年 4月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

茨城県つくば市千現一丁目2番1号

氏 名

独立行政法人物質・材料研究機構

特願 2 0 0 3 - 0 3 5 7 1 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 9 3 1 8 3 3 6 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 3 年 9 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都大田区大森北 2 丁目 7 番 1 2 号

氏 名

フルウチ化学株式会社